

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: **Takeo TANAAMI et al.**

Serial Number: **Not Yet Assigned**

Filed: **December 8, 2003**

Customer No.: 38834

For: **BIOCHIP MEASURING METHOD AND MEASURING EQUIPMENT**

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119

Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

December 8, 2003

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application is hereby requested for the above-identified application, and the priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby claimed:

Japanese Appln. No. 2002-359033, filed on December 11, 2002

In support of this claim, the requisite certified copy of said original foreign application is filed herewith.

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the applicants have complied with the requirements of 35 U.S.C. 119 and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of said certified copy.

In the event that any fees are due in connection with this paper, please charge our Deposit Account No. 50-2866.

Respectfully submitted,
WESTERMAN, HATTORI, DANIELS & ADRIAN, LLP



John P. Kong
Reg. No. 40,054

Atty. Docket No.: 032018
Suite 700
1250 Connecticut Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20036
Tel: (202) 822-1100
Fax: (202) 822-1111
JPK/yap

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 2 月 1 1 日
Date of Application:

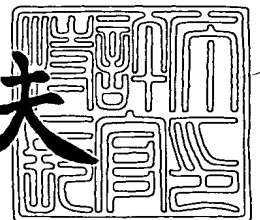
出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 5 9 0 3 3
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 5 9 0 3 3]

出 願 人 横 河 電 機 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 3 年 8 月 1 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 6 4 4 3 1

【書類名】 特許願

【整理番号】 02A0242

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 21/64

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都武蔵野市中町 2 丁目 9 番 3 2 号 横河電機株式会社
社内

 【氏名】 田名網 健雄

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都武蔵野市中町 2 丁目 9 番 3 2 号 横河電機株式会社
社内

 【氏名】 杉山 由美子

【特許出願人】

 【識別番号】 000006507

 【氏名又は名称】 横河電機株式会社

 【代表者】 内田 勲

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005326

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 バイオチップの測定方法および測定装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

蛍光または比色によりバイオチップ上の複数種類の生体高分子を測定するバイオチップの測定方法であって、

前記バイオチップを 1 次元または 2 次元のアレイ受光器のサンプル上の視野の整数倍だけステップ状に移動して複数枚の画像を測定し、その後前記複数枚の画像を結合して前記バイオチップの画像を得るようにしたことを特徴とするバイオチップの測定方法。

【請求項 2】

前記移動ステップは、前記バイオチップの平面における直角座標または極座標の各軸において 5 0 ステップ以内であることを特徴とする請求項 1 記載のバイオチップの測定方法。

【請求項 3】

前記移動は、サンプルを載置したステージを電磁駆動または静電駆動または圧電駆動による移動であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載のバイオチップの測定方法。

【請求項 4】

前記画像合成において視野画像を結合するときは、結合の境目がバイオチップのサイト部分にかからないようにして結合することを特徴とする請求項 1 または 3 のいずれかに記載のバイオチップの測定方法。

【請求項 5】

前記複数枚の画像測定の際、サンプルのない領域は飛ばして視野をステップ移動させて画像測定するようにしたことを特徴とする請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載のバイオチップの測定方法。

【請求項 6】

蛍光または比色によりバイオチップ上の複数種類の生体高分子を測定するバイオチップの測定装置において、

前記バイオチップ表面の生体高分子の画像を測定する 1 次元または 2 次元のアレイ受光器と、

前記アレイ受光器の視野よりも広い測定領域を持つサンプルを載置したステージと、

このステージを前記アレイ受光器の視野の整数倍だけステップ状に移動させる駆動手段と、

前記アレイ受光器で得たバイオチップの複数枚の画像を合成する画像合成手段を備え、前記バイオチップの画像を得ることを特徴とするバイオチップの測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、基板上の複数種類の生体高分子を測定するバイオチップ読取装置に関し、特に大きな開口数を保持したままで基板上の広い範囲を測定できるようにするための改良に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

従来より、DNA や蛋白質などの生体高分子に蛍光物質を標識しこれにレーザー光を照射してその蛍光物質を励起し、蛍光物質から発生した蛍光を読取って DNA や蛋白質などを検出し解析する装置はよく知られている。この場合、蛍光物質が標識された DNA や蛋白質などをアレイ状にスポットしたバイオチップが利用される。

【0003】

図 6 は従来の落射型のバイオチップ読取り装置の一例を示す概念的構成図である（特許文献 1 参照）。

このバイオチップ読取り装置は、図 6（a）に示すように基板 PL 上に配列が既知の DNA 分子（遺伝子）A, B, C, … を複数個結合してなるバイオチップ 6 に、同図（b）のように未知の遺伝子 α を混合（ハイブリダイゼーション）したものを、同図（c）に示すような機構により読取るものである。

【0004】

同図(c)において、光源1からの光(レーザ光)はレンズ2で平行光になり、ダイクロイックミラー4を透過した後レンズ3によりバイオチップ(またはサンプルという)6上に集光される。バイオチップ6からの戻り光はレンズ3で平行光に戻り、ダイクロイックミラー4で反射してレンズ8により受光器(例えば、CCDカメラ)9に結像する。

【0005】

この場合、バイオチップ6を載置したステージ(図示せず)を駆動手段(図示せず)によりXY方向に移動してバイオチップ6表面を走査し、バイオチップ6表面の画像を得る。

【0006】

【特許文献1】

特開2002-207007号公報(第2頁、図8)

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、このような従来の装置では次のような課題があった。

(1) 図7は図6における光学系の図である。測定できる範囲はCCDカメラと、レンズ3、8の倍率で決り、次の関係にある。

$$a_1 / a_2 = f_1 / f_2 = NA_2 / NA_1$$

ここに、 a_1 はバイオチップ6の測定領域(CCDカメラ9の視野)の幅

a_2 はCCDカメラ9の受光素子面の幅

f_1 はレンズ3の焦点距離

f_2 はレンズ8の焦点距離

NA_1 はレンズ3の開口数

NA_2 はレンズ8の開口数

である。

このような関係があるため、測定領域を広げようとする、逆に入射 NA_1 が小さくなって画像は暗くなる。

【0008】

(2) CCDカメラ9の受光素子CCDの大きさは、例えば1/2インチのときに $4.8 \times 6.4 \text{ mm}^2$ 程度であり、サンプル6が例えばスライドガラスの場合の測定領域の $75 \times 25 \text{ mm}^2$ に比べて60分の1と小さい。なお、従来型の1ビームのレーザ光を試料に当て、試料をステージで動かし、各ステップごとの全光量をフォトマルチプライヤーなどで受光する方式の場合は、精密なステージが必要なため、高価で、測定時間もかかってしまう。1ビームの励起光により $10 \mu\text{m}$ ステップ程度で測定するものとすれば、測定領域 $75 \times 25 \text{ mm}^2$ を 1.875×10^7 回移動して測定する必要がある。

【0009】

本発明の目的は、上記の課題を解決するもので、バイオチップの広い測定領域にわたって明るい状態で画像測定することのできるバイオチップの測定方法および装置を実現することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

このような目的を達成するために、請求項1の発明では、

蛍光または比色によりバイオチップ上の複数種類の生体高分子を測定するバイオチップの測定方法において、

前記バイオチップを1次元または2次元のアレイ受光器のサンプル上の視野の整数倍だけステップ状に移動して複数枚の画像を測定し、その後前記複数枚の画像を結合して前記バイオチップの画像を得るようにしたことを特徴とする。

これにより、各画像は明るい状態で測定され、その複数枚の画像を結合することによってサンプルの広い範囲にわたる画像を明るい状態で見ることができる。

【0011】

この場合、請求項2のように、移動ステップは、バイオチップの平面における直角座標または極座標の各軸においてそれぞれ50ステップ以内である。

その移動は、請求項3のように、サンプルを載置したステージを電磁駆動または静電駆動または圧電駆動による移動である。

【0012】

また、請求項4のように、画像合成において視野画像を結合するときは、結合

の境目がバイオチップのサイト部分にかからないようにして結合する。

ことを特徴とする請求項 1 または 3 のいずれかに記載のバイオチップの測定方法。

また、請求項 5 のように、複数枚の画像測定の際、サンプルのない領域は飛ばして視野をステップ移動させて画像測定する。

【0013】

請求項 6 の発明では、

蛍光または比色によりバイオチップ上の複数種類の生体高分子を測定するバイオチップの測定装置において、

前記バイオチップ表面の生体高分子の画像を測定する 1 次元または 2 次元のアレイ受光器と、前記アレイ受光器の視野よりも広い測定領域を持つサンプルを載置したステージと、このステージを前記アレイ受光器の視野の整数倍だけステップ状に移動させる駆動手段と、前記アレイ受光器で得たバイオチップの複数枚の画像を合成する画像合成手段を備え、明るい状態で広い範囲のバイオチップ画像を得ることを特徴とする。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明に係るバイオチップ測定方法あるいは測定装置は、蛍光または比色により基板上の複数種類の生体高分子を測定する測定方法あるいは測定装置である。以下図面を用いて本発明を詳しく説明する。

【0015】

図 1 は本発明に係るバイオチップの測定方法の原理を説明する原理図である。図 1 において、図 6 と同等部分には同一符号を付してある。カメラ 9 の視野 X_1 , Y_1 に対してサンプル 6 の測定領域 (X_2 , Y_2) が広い場合、ステージ (図示せず) によりサンプル 6 を視野の整数倍だけステップ状に動かし、測定領域全体にわたってカメラ 9 で複数枚の画像を撮影する。その後、画像処理手段 (図示せず) によりその複数枚の画像 (視野画像という) を合成して全体画像を作成する。

【0016】

例えば、測定領域 (X_2 , Y_2) 10 が $X_2 = 75 \text{ mm}$ 、 $Y_2 = 25 \text{ mm}$ であるとき、CCDの大きさ（およびその場合の視野の大きさ）とステージ状の移動回数の関係は次表の通りである。

【0017】

表 1

CCD	視野	移動回数
1/2インチ	$X_1 = 6.4 \text{ mm}$	X 方向: 12回
	$Y_1 = 4.8 \text{ mm}$	Y 方向: 6回
1/3インチ	$X_1 = 4.8 \text{ mm}$	X 方向: 16回
	$Y_1 = 3.6 \text{ mm}$	Y 方向: 7回
1/5インチ	$X_1 = 2.95 \text{ mm}$	X 方向: 26回
	$Y_1 = 2.21 \text{ mm}$	Y 方向: 12回

【0018】

このとき、隣合う画像の境界部分は重複して測定しておき、ずれがある場合は位置を面内で補正する。また、画面内の光量ムラがある場合はこれを補正する。これらの補正は画像処理手段において行われる。

【0019】

なお、本発明は上記実施例に限定されることなく、その本質から逸脱しない範囲で更に多くの変更、変形をも含むものである。

【0020】

例えば、上述のステージの移動機構は、電磁駆動、静電駆動、圧電駆動などによって移動する機構を用いることができる。

また、画像測定においては、図2に示すように測定領域10のサンプルのない領域11を飛び越えてステップ移動する（すなわち、飛び越し移動する）ようにしてもよい。

【0021】

また、図3に示すように、カメラとしては受光素子を1次元に配列したラインカメラ9aを使用し、サンプル6を1軸駆動によりカメラの配列方向とは直角な

方向にステップ移動させて測定するようにしてもよい。

【0022】

また、サンプル 6 上の視野に対する移動は上記実施例のように直角方向の移動とは限らず、図 4 に示すように円環状、あるいは螺旋状の回転移動でもよい。その場合、各測定領域 61 も円環状あるいは螺旋状に配列しておく。

なお、ステップ移動は、直角座標あるいは極座標の各軸で表 1 に示すように 50 ステップ以内で所定の測定範囲をカバーすることができる。

【0023】

また、画像合成の際、図 5 (a) に示すように視野画像 62 におけるサイト 63 の画像上で重なるようには合成せず、図 5 (b) に示すように視野画像 62 の端 (境目) でつながるように結合する。

【0024】

【発明の効果】

以上説明したように本発明によれば次のような効果がある。

(1) バイオチップは微量発現遺伝子などのため高感度で測定する必要がある。このため大きな NA が要求される。本発明は、容易に、大きな NA を保持したまま広い範囲にわたって画像測定することができる。

【0025】

(2) 全測定範囲の測定に当って従来のステージスキャンよりはるかに少ない回数移動で済み、したがって移動機構も簡単で安価なもので済む。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明に係るバイオチップの測定方法の原理を説明する原理図である。

【図 2】

飛び越し移動を説明するための図である。

【図 3】

1 次元配列のラインカメラを使用する場合の要部構成図である。

【図 4】

ステップ移動の他の態様を示す図である。

【図 5】

視野画像のつなぎ合わせ位置を説明するための図である。

【図 6】

従来のの落射型のバイオチップ読取り装置の一例を示す概念的構成図である。

【図 7】

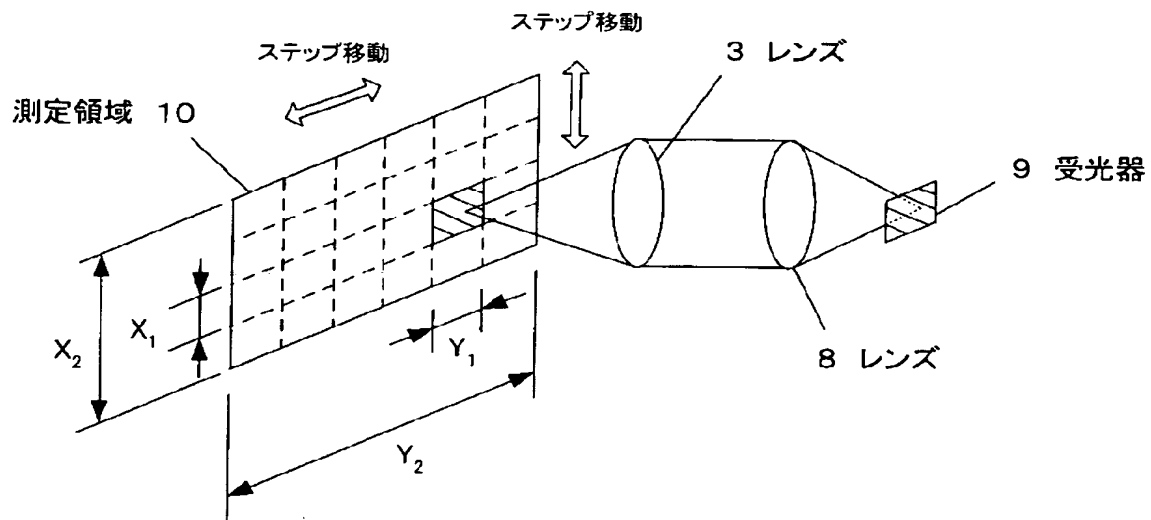
光学系における関係を説明するための図である。

【符号の説明】

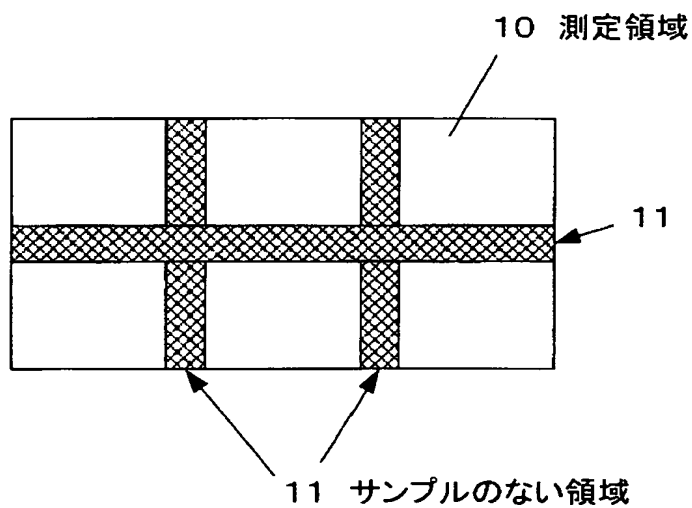
- 3, 8 レンズ
- 6 サンプル
- 9 受光器
- 10, 61 測定領域
- 11 サンプルのない領域
- 31 ラインカメラ
- 62 視野画像
- 63 サイト

【書類名】 図面

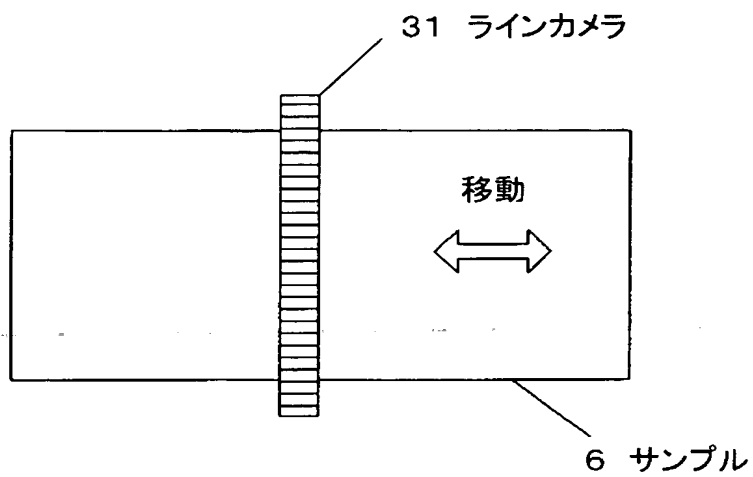
【図 1】



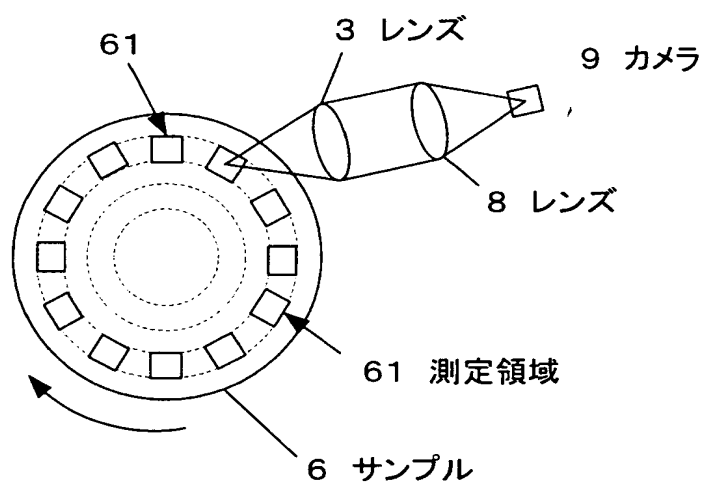
【図 2】



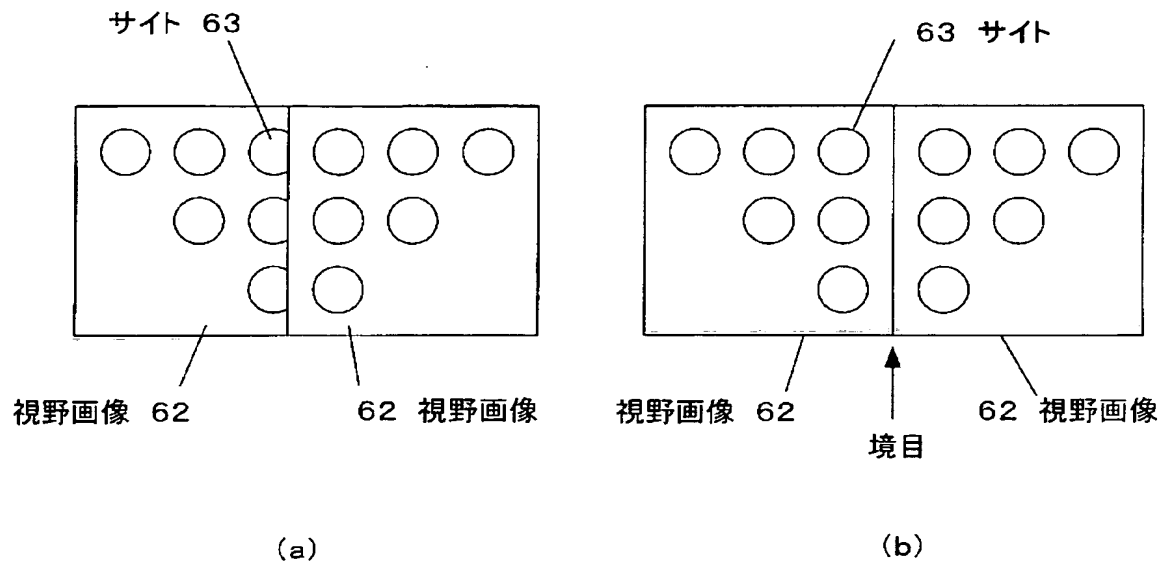
【図 3】



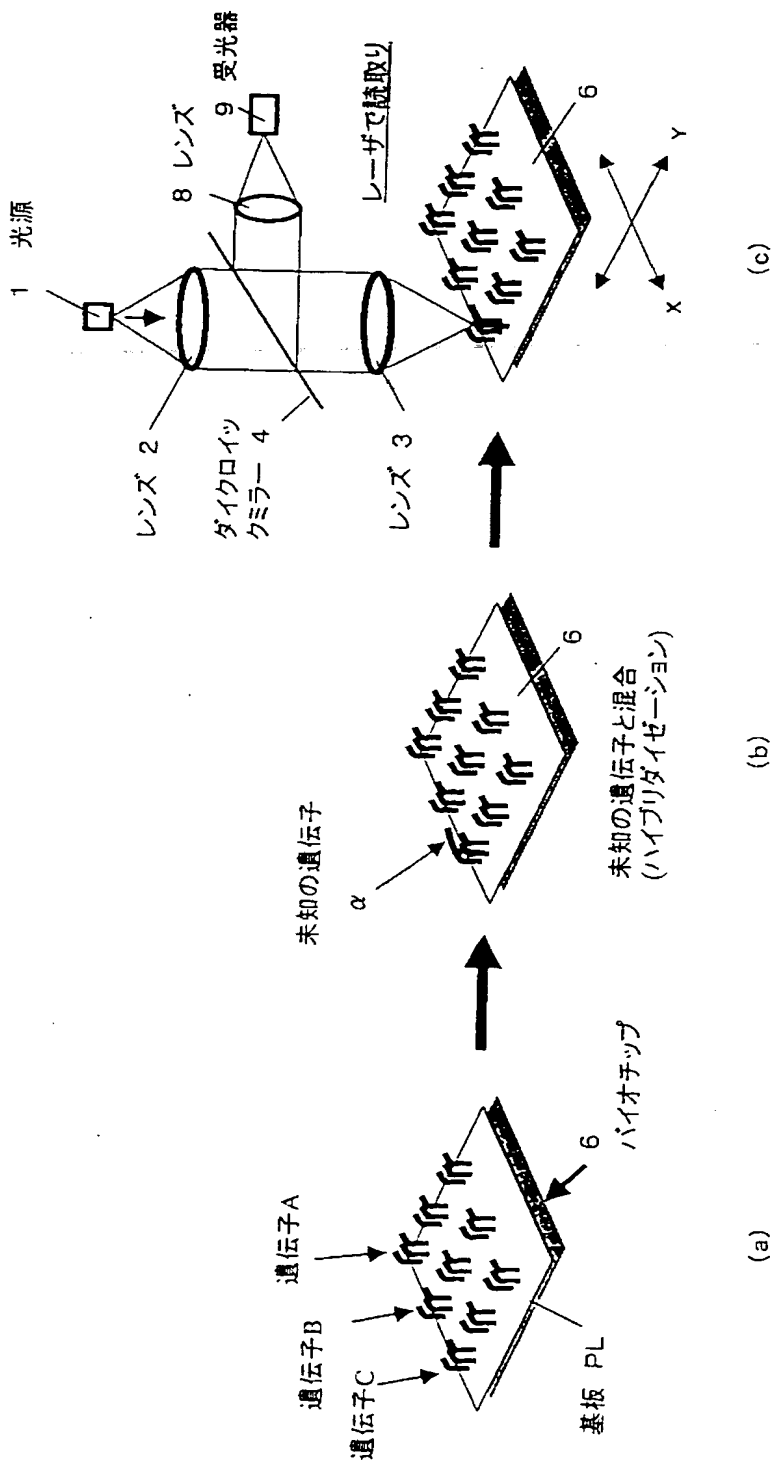
【図 4】



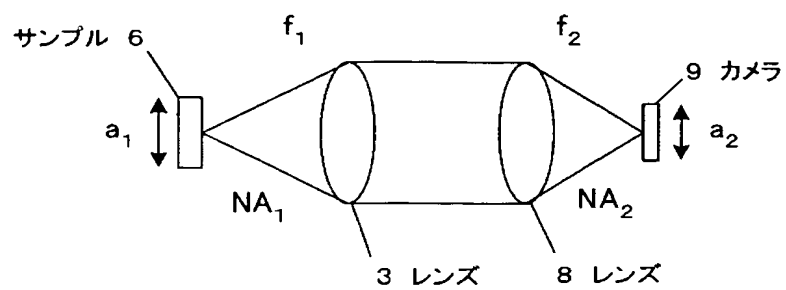
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 バイオチップの広い測定領域にわたって明るい状態で画像測定することのできるバイオチップの測定方法および装置を実現する。

【解決手段】 蛍光または比色によりバイオチップ上の複数種類の生体高分子を測定するバイオチップの測定方法において、

前記バイオチップを 1 次元または 2 次元のアレイ受光器のサンプル上の視野の整数倍だけステップ状に移動して複数枚の画像を測定し、その後前記複数枚の画像を結合して前記バイオチップの画像を得るようにする。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 5 9 0 3 3
受付番号	5 0 2 0 1 8 7 3 9 7 7
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0 0 9 0
作成日	平成 1 4 年 1 2 月 1 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 14 年 12 月 11 日

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 5 9 0 3 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 6 5 0 7]

1 . 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都武蔵野市中町 2 丁目 9 番 3 2 号

氏 名

横河電機株式会社